

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 juillet 2016

*terbinafine***LAMISIL 250 mg, comprimé sécable**

B/14 (CIP : 34009 334 956 5 7)

B/28 (CIP : 34009 334 957 1 8)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S

Code ATC	D01BA02 (antifongique à usage systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none">- « Onychomycoses,- Dermatophyties cutanées (notamment dermatophytie de la peau glabre, kératodermie palmo-plantaire, intertrigo interdigito-plantaire),- Candidoses cutanées <p>lorsque ces deux dernières infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels.</p> <p>La terbinafine administrée per os est inefficace dans le Pityriasis versicolor et les candidoses vaginales. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale 31 mars 1992 (procédure nationale) Rectificatif le 11/03/2015 (cf. 04.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	Année D Médicaments dermatologiques D01 Antifongique à usage dermatologique D01B Antifongique à usage systémique D01BA Antifongique à usage systémique D01BA02 terbinafine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 16/05/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 29/05/2013, la Commission a considéré que le SMR de LAMISIL comprimé sécable était important dans toutes les indications de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Onychomycoses,
- Dermatophyties cutanées (notamment dermatophytie de la peau glabre, kératodermie palmo-plantaire, intertrigo interdigito-plantaire),
- Candidoses cutanées

lorsque ces deux dernières infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels.

La terbinafine administrée per os est inefficace dans le Pityriasis versicolor et les candidoses vaginales. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a réalisée aucune nouvelle étude clinique d'efficacité.

La recherche bibliographique a permis d'identifier des publications récentes qui confortent l'efficacité de la terbinafine *per os* :

- une méta-analyse¹ de 5 études cliniques randomisées comparant le taux de récurrence à long terme de l'onychomycose du pied après un traitement efficace par la terbinafine versus l'itraconazole,
- une étude prospective² visant à comparer le taux de récurrence de l'onychomycose du pied à dermatophytes avec 4 traitements différents à base d'itraconazole et/ou de terbinafine,
- une méta-analyse³ de 15 études cliniques randomisées évaluant l'efficacité des traitements *per os* des infections fongiques du pied à dermatophytes (*Tinea pedis*),
- une méta-analyse⁴ de 7 études cliniques randomisées comparant l'efficacité et la tolérance de la terbinafine versus la griséofluline pour le traitement de l'infection fongique du cuir chevelu à dermatophytes (*Tinea capitis*).

Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions de l'avis précédent.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Depuis la précédente évaluation de la commission, Lamisil a fait l'objet d'une modification de RCP (rectificatif d'AMM du 11 mars 2015) concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi », « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et « Grossesse et allaitement ».

Les mises en garde ont été renforcées pour prévenir sur les risques associés à l'utilisation du produit (notamment les effets sur la fonction hépatique, les effets dermatologiques, hématologiques et sur la fonction rénale, ainsi que les interactions médicamenteuses). Le RCP précise qu'« Avant d'instaurer un traitement par la terbinafine, il convient d'informer le patient de la nécessité d'interrompre immédiatement le traitement et de consulter le plus rapidement possible un médecin ou un service d'urgences en cas de survenue de signes ou de symptômes persistants et sans cause apparente tels que : nausées, diminution de l'appétit, fatigue, vomissements, douleurs de l'hypochondre droit, fièvre, angine ou autre infection, atteinte cutanée rapidement extensive, disséminée ou touchant les muqueuses, prurit, asthénie importante, ictère, urines foncées ou selles décolorées. »

► Le laboratoire a présenté des données de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1/10/2012 au 30/09/2014). Ces données n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance.

Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions de l'avis précédent.

¹ Yin Z, Xu J, Luo D et al. A meta-analysis comparing long-term recurrences of toenail onychomycosis after successful treatment with terbinafine versus itraconazole. J Dermatolog Treat. 2012 Dec;23(6):449-52.

² Gupta AK, Cooper EA, Paquet M et al. Recurrences of dermatophyte toenail onychomycosis during long-term follow-up after successful treatments with mono- and combined therapy of terbinafine and itraconazole. J Cutan Med Surg. 2013 May-Jun;17(3):201-6.

³ Bell-Syer SEM, Khan SM, Torgerson DJ et al. Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17;10:CD003584.

⁴ Tey HL, Tan AS, Chan YC. Meta-analysis of randomized, controlled trials comparing griseofulvin and terbinafine in the treatment of tinea capitis. J Am Acad Dermatol. 2011 Apr;64(4):663-70.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), LAMISIL a fait l'objet de 169 881 prescriptions.

LAMISIL est majoritairement prescrit dans les teignes de l'ongle (65% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les onychomycoses, les dermatophyties cutanées et les candidoses cutanées ainsi que leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 29 mai 2013, la place de LAMISIL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Dans les onychomycoses⁵, la terbinafine *per os* reste un traitement de première intention des onychomycoses à dermatophytes lorsqu'un traitement systémique est nécessaire. Un prélèvement biologique mycologique doit être réalisé avant toute mise en route de traitement antifongique.

Dans les candidoses cutanées et les onyxis candidosiques, lorsqu'un traitement par voie orale est nécessaire, la terbinafine est moins efficace que les autres antifongiques⁶. Elle n'est pas recommandée dans ces indications⁷, sauf dans le cas où l'utilisation d'un traitement plus efficace (fluconazole) serait rendu impossible du fait de leur mauvaise tolérance ou du risque d'interaction.

⁵ Société Française de Dermatologie (2007). Onychomycoses : Modalités de diagnostic et de Prise en charge. Ann Dermatol Venereol 134, 5S7-16.

⁶ Candidoses. Feuilhade de Chauvin M, Lacroix M. mise à jour Aout 2005 - Thérapeutique dermatologique - <http://www.therapeutique-dermatologique.org>

⁷ Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles - J.-H. Saurat – 3^{ème} édition 1999

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 29 mai 2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Les onychomycoses à dermatophytes et les autres dermatophytoses cutanées sont des pathologies assez fréquentes et récidivantes ne présentant pas de caractère de gravité mais pouvant avoir un impact sur la qualité de vie des patients.

Les candidoses cutanées sont généralement des intertrigos, des atteintes génitales chez l'adulte ou du siège chez le nourrisson, un onyxis ou un périonyxis. Ce sont des pathologies assez fréquentes, parfois multiples et récidivantes. Elles ne présentent généralement pas de caractère de gravité sauf en cas de surinfection ou de survenue chez des patients immunodéprimés, mais peuvent avoir un impact sur la qualité de vie des patients.

► La terbinafine *per os* entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la terbinafine *per os* est moyen.

► Il existe des alternatives thérapeutiques,

► Lorsque la voie orale est indiquée, la terbinafine *per os* est un traitement de première intention dans les dermatophytoses, elle est un traitement de deuxième intention dans les candidoses dans les situations où l'utilisation des dérivés azolés n'est pas possible ou risquée.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LAMISIL comprimés sécables reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.